

ДИНАМИКА ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АНТИ-HLA-АНТИТЕЛ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.В. Ватазин, А.Б. Зилькарнаев, В.А. Степанов, В.А. Федулкина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель. Проанализировать связь между пиковым значением панель-реактивных антител (пик-PRA), значением на момент трансплантации (тр-PRA) и результатами трансплантации почки. **Материалы и методы.** В исследование включено 287 пациентов из листа ожидания с анти-HLA-антителами I и/или II классов. 142 пациентам была выполнена трансплантация трупной почки. Все пациенты получали стандартную иммуносупрессию: ингибитор кальциневрина, микофенолаты и стероиды. Десенсибилизация в предоперационном периоде проводилась у 11 пациентов. Скрининг и идентификацию антител проводили при помощи мультиплексной технологии на платформе Luminex. **Результаты.** Медиана PRA составила 47% (интерквартильный размах – 29%; 65%). В зависимости от динамики PRA мы выделили несколько групп пациентов: стабильное PRA (83 пациента), постепенно возрастающее (77 пациентов) или убывающее значение (96 пациентов), или была отмечена переменная динамика (31 пациент). Изменение PRA сопровождалось изменением средней интенсивности флюоресценции ($r = 0,787$, $r^2 = 0,59$, $p < 0,0001$). При однофакторном анализе каждые 5% пик-PRA и тр-PRA увеличивали относительный риск гуморального отторжения трансплантата – 1,09 (95% ДИ 1,06; 1,17), $p < 0,001$; 1,17 (95% ДИ 1,09; 1,26), $p < 0,001$ соответственно, а Δ PRA снижало – 0,932 (95% ДИ 0,861; 0,967), $p = 0,009$. При многофакторном анализе (с коррекцией на пол и возраст реципиента, продолжительность диализа, количество HLA-несовпадений) мы наблюдали похожую картину: пик-PRA 1,14 (95% ДИ 1,07; 1,19), $p < 0,001$; тр-PRA 1,13 (95% ДИ 1,09; 1,22), $p < 0,001$; Δ PRA 0,949 (95% ДИ 0,871; 0,981), $p = 0,017$. В однофакторной модели увеличение пик-PRA и тр-PRA повышало риск утраты трансплантата – 1,1 (95% ДИ 1,05; 1,14), $p < 0,001$; 1,09 (95% ДИ 1,05; 1,15), $p < 0,001$ соответственно, а увеличение Δ PRA снижало – 0,952 (95% ДИ 0,891; 0,97), $p = 0,011$. В скорректированной многофакторной модели тр-PRA не было сопряжено с риском утраты трансплантата – 1,04 (95% ДИ 0,95; 1,1), $p = 0,098$, в то время как пик-PRA и Δ PRA оставались значимыми факторами – 1,1 (95% ДИ 1,17; 1,24), $p < 0,001$; 0,931 (95% ДИ 0,855; 0,954), $p = 0,007$ соответственно. **Заключение.** При подборе пар «донор–реципиент» необходимо учитывать спектр антител в момент пикового (наивысшего) значения PRA. Уменьшение этого показателя может скрывать антитела, которые имеют направленность против донорских антигенов или определенных эпитопов.

Ключевые слова: трансплантация почки, антитела, отторжение, панель-реактивные антитела, Luminex.

THE DYNAMICS OF PRE-EXISTING ANTI-HLA ANTIBODIES AND THE RESULTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, V.A. Stepanov, V.A. Fedulkina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. To analyze the relationship between the peak panel-reactive antibodies (peak-PRA), the value at the time of transplantation (Tx-PRA) and the results of kidney transplantation. **Materials and methods.** The study included 287 patients from the waiting list with anti-HLA antibodies of I and/or II classes. 142 patients underwent transplantation of a cadaveric kidney. All patients received standard immunosuppression: a calcineurin inhibitor, mycophenolate and steroids. Desensitization in the preoperative period was carried out in 11 patients. Screening and identification of antibodies was performed using multiplex technology on Luminex platform. **Results.** The

Для корреспонденции: Зилькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

For correspondence: Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: 61/2, bl. 6, Shchepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

median PRA was 47% (interquartile range – 29%; 65%). Depending on the dynamics of PRA, we identified several groups of patients: stable PRA (83 patients), increasing (77 patients) or decreasing value (96 patients), or variable dynamics (31 patients). The change in PRA was accompanied by a change in the mean fluorescence intensity ($r = 0.787$, $r^2 = 0.59$, $p < 0.0001$). In the univariate analysis, each 5% of peak-PRA and Tx-PRA increased the relative risk (RR) of humoral graft rejection (1.09 (95%CI 1.06; 1.17), $p < 0.001$; 1.17 (95%CI 1.09; 1.26), $p < 0.001$ respectively), and Δ PRA decreased a RR (0.932 (95% CI 0.861; 0.967), $p = 0.009$). In multivariate analysis (adjusted for sex and age of recipient, duration of dialysis, number of HLA mismatches), we observed a similar scenario: peak-PRA 1.14 (95% CI 1.07; 1.19), $p < 0.001$; Tx-PRA 1.13 (95% CI 1.09; 1.22), $p < 0.001$; Δ PRA 0.949 (95% CI 0.871; 0.981), $p = 0.017$. In the univariate analysis increases in peak-PRA and Tx-PRA increased aRR of graft loss (1.1 (95% CI 1.05; 1.14), $p < 0.001$; 1.09 (95% CI 1.05; 1.15), $p < 0.001$ respectively), and increase in Δ PRA decreased RR (0.952 (95% CI 0.891; 0.97), $p = 0.011$). In the adjusted multivariate model, Tx-PRA did not increase a RR of graft loss (1.04 (95% CI, 0.95; 1.1), $p = 0.098$), while peak-PRA and Δ PRA remained significant factors (1.1 (95% CI, 1.17; 1.24), $p < 0.001$; 0.931 (95% CI, 0.855; 0.954), $p = 0.007$, respectively). **Conclusion.** In the selection donor-recipient pair it is necessary to take into account the spectrum of antibodies at the point of peak values of PRA. A decrease in PRA may hide antibodies that have a specificity to donor antigens or on certain epitope.

Key words: kidney transplantation, antibodies, rejection, panel-reactive antibodies, Luminex.

ВВЕДЕНИЕ

В своей знаменитой работе Рамон Патель и Пол Теракаки писали, что «этичность трансплантации почек без предварительной перекрестной пробы или при положительном ее результате может быть разумно поставлена под сомнение...» [1]. В настоящее время негативное влияние предсуществующих анти-HLA-антител на результаты трансплантации почек общепризнано [2, 3]. Простым суррогатным тестом уровня сенсibilизации кандидата на трансплантацию является индекс панель-реактивных антител (panel reactive antibody – PRA) [4], который косвенно позволяет прогнозировать вероятность положительной реакции в прямой перекрестной пробе кандидата на трансплантацию и определенного пула доноров. В первоначальном варианте этот тест был основан на комплемент-зависимой цитотоксичности, затем были внедрены более чувствительные методики: проточная цитометрия и твердофазные методы – иммуноферментный и мультиплексный анализ (Luminex xMAP) [5, 6]. PRA широко применяется в UNOS (США) [7] и Eurotransplant (Европа) [8] для определения сенсibilизированных кандидатов на трансплантацию. В настоящее время расчет PRA проводится с учетом популяционных частот антигенов всего пула доноров (в определенной популяции) [4].

Значение PRA в результате десенсibilизации или спонтанно может меняться со временем [6]. На данный момент нет единого мнения относительно того, какое значение PRA (пиковое или значение PRA на момент трансплантации почки) в большей степени влияет на исход трансплантации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели обсервационное ретроспективное когортное одноцентровое исследование, целью которого было проанализировать связь между пико-

вым значением PRA, значением на момент трансплантации и результатами трансплантации почки. Конечная точка – утрата трансплантата. Для оценки связи факторов риска и риска утраты почечного аллотрансплантата (ПАТ) использовали причинно-специфическую модель пропорциональных рисков Кокса (в случае смерти с функционирующим трансплантатом наблюдение подвергалось цензурированию; в качестве меры риска определяли относительную опасность – hazard ratio – HR). Также мы учитывали количество эпизодов антителоопосредованного отторжения, подтвержденных морфологическим исследованием. Для оценки риска гуморального отторжения использовали регрессию Пуассона (в качестве меры риска определяли относительную инцидентность – incidence rate ratio – IRR). Расчеты проводились в SPSS v. 23, графики строились в GraphPad Prism v. 7.

Всего в исследование было включено 287 пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации с анти-HLA-антителами к антигенам I и/или II классов; 142 пациентам выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТП), совместимой по группе крови. Во всех случаях проведено HLA-генотипирование (методами SSO или SSP), перекрестная реакция (комплемент-зависимый лимфоцитотоксический тест) была отрицательной. Данные пациентов представлены в таблице.

Скрининг на антитела проводили при помощи мультиплексной технологии на платформе Luminex с реактивами LIFECODES Lifescreen Deluxe (Immucor), идентификация антител с наборами – LIFECODES LSA. Клинически значимым считали среднюю интенсивность флуоресценции (mean fluorescence intensity – MFI) 1000 и более единиц. Показатель PRA рассчитывали в соответствии с данными популяции Московского региона ($n = 2000$, HLA-A/B/DRB1) [9].

Таблица

Показатели пациентов

Patient data

Показатель	Значение
Пол (м/ж)	56/44%
Возраст реципиентов (лет)	41 (31; 51)*
Время на диализе (мес.)	49 (28; 62)*
Доноры с расширенными критериями	13%
HLA-несовместимости	3 (3; 4)*
Время консервации (ч)	9 (6; 15)*
Повторная трансплантация	6%
Наблюдение (лет)	6,1 (3,1; 7,4)*

Примечание. * – медиана [интерквартильный размах].

Исследование антител в сыворотке проводили раз в 6–9 месяцев и перед трансплантацией.

Все пациенты получали стандартную трехкомпонентную базисную иммуносупрессию: ингибитор кальциневрина, микофенолаты и стероиды в стандартных дозировках. Индукционная иммуносупрессия у 131 пациента включала анти-CD25-антитела и метилпреднизолон, у 11 пациентов – анти timoцитарный глобулин.

У 11 пациентов была отмечена частая положительная перекрестная проба, в предоперационном периоде им была проведена десенсибилизация при помощи введения внутривенного иммуноглобулина (5 пациентов), плазмафереза и иммуноглобулина (4 пациента) или плазмафереза, иммуноглобулина и анти-CD20-антител (2 пациента).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана PRA составила 47% (интерквартильный размах – ИКР 29%; 65%; мин.–макс. 6%; 98%). У всех пациентов было выполнено несколько измерений (от 2 до 5). В зависимости от динамики PRA мы выделили несколько групп пациентов: относительно стабильное значение PRA (83 пациента), постепенно возрастающее (77 пациентов) или убывающее значение (96 пациентов), или была отмечена переменная динамика (31 пациент) – рис. 1.

У 7 больных снижение PRA было достигнуто в результате десенсибилизации, в остальных случаях произошло спонтанно. У 4 больных эффект от десенсибилизации был непродолжительным, и после снижения значение PRA снова увеличилось.

Изменение PRA также сопровождалось изменением средней интенсивности флюоресценции (рис. 2).

При анализе факторов риска в однофакторной модели увеличение как пиковых значений, так и значения PRA на момент АТП было статистически значимо сопряжено с увеличением инцидентности гуморального отторжения трансплантата. Увеличение Δ PRA обладало значимым протективным эффектом. При многофакторном анализе ($\chi^2 = 27,303$;

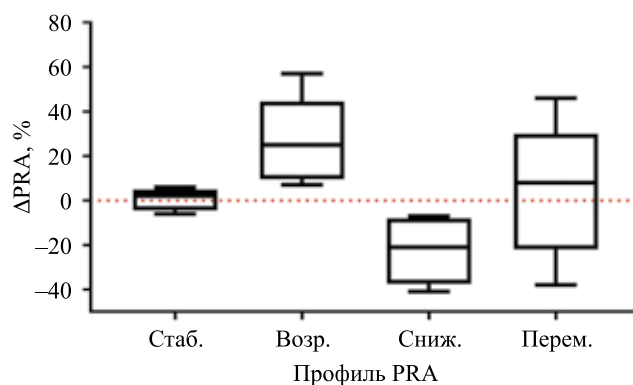


Рис. 1. Динамика PRA

Fig. 1. The change in PRA

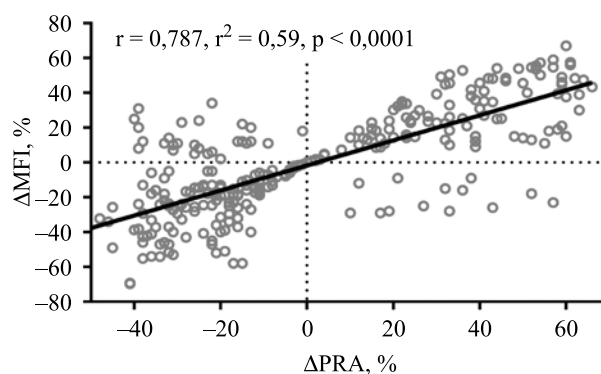


Рис. 2. Связь динамики PRA и MFI

Fig. 2. The correlation between PRA and MFI

$df = 7$; $p < 0,001$) всей совокупности факторов (с коррекцией на коварианты, не представляющие интереса в данном исследовании – пол, возраст реципиента, продолжительность диализа, количество HLA-несовпадений), мы отметили ту же картину (рис. 3).

В однофакторной модели увеличение пиковых значений, а также PRA на момент АТП значительно повышало риск утраты ПАТ, в то время как увеличение Δ PRA значительно снижало этот риск. В скорректированной многофакторной модели ($\chi^2 = 17,757$; $df = 7$; $p = 0,013$) значение PRA на момент АТП не было сопряжено с риском утраты ПАТ, в то время как пиковое значение оставалось значимым фактором, как и Δ PRA (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доля сенсibilизированных пациентов в нашем листе ожидания неуклонно увеличивается: если в 2013 году она составляла всего 13% кандидатов, то в 2018 – уже 25%. Это связано, вероятно, с более активным скринингом на наличие предрасполагающих антител. По данным Eurotransplant, в Европе на конец 2017 года доля кандидатов на трансплантацию почки с PRA более 5% составляет примерно 19% [10]. В США, по данным свежего отчета OPTN/

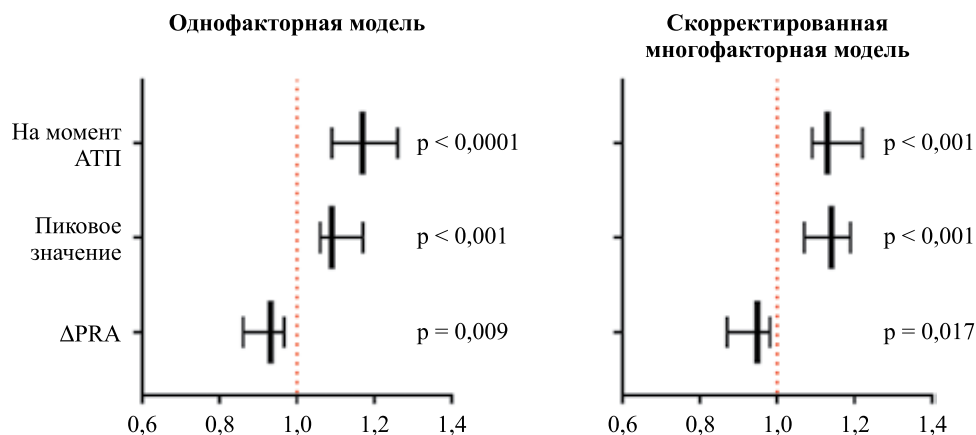


Рис. 3. Риск антителоопосредованного отторжения трансплантата (IRR на каждые 5% PRA, многофакторная модель скорректирована на пол, возраст реципиента, продолжительность диализа, количество HLA-несовпадений)

Fig. 3. Risk of antibody-mediated graft rejection (IRR for every 5% PRA, multivariate model adjusted for sex, recipient age, duration of dialysis, number of HLA mismatches)

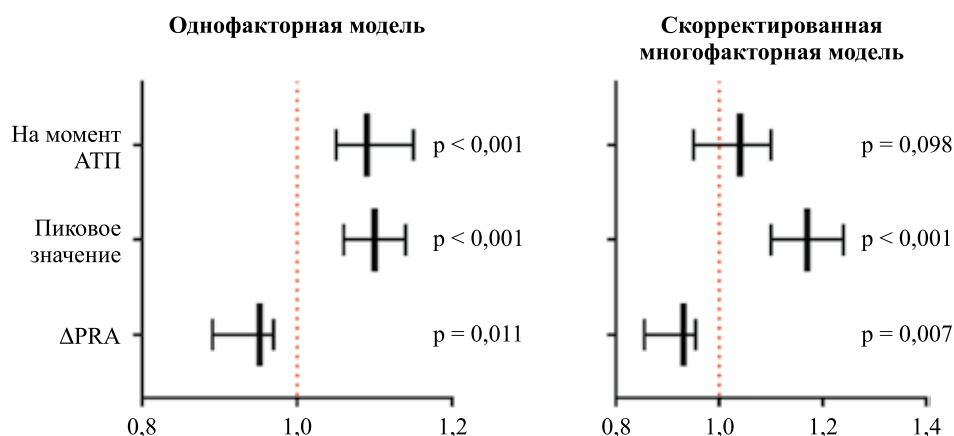


Рис. 4. Риск утраты трансплантата (HR на каждые 5% PRA, многофакторная модель скорректирована на пол, возраст реципиента, продолжительность диализа, количество HLA-несовпадений)

Fig. 4. Risk of graft loss (HR for every 5% PRA, multivariate model adjusted for sex, recipient age, duration of dialysis, number of HLA mismatches)

SRTR за 2016 год, 29% кандидатов имеют PRA более 20% [11]. При этом в соответствии с отечественными принципами селекции пары донор–реципиент сенсibilизированные пациенты не имеют преимуществ и рассматриваются наравне с несенсибилизированными пациентами. В то же время изменившаяся в 2014 году политика распределения донорских органов в США [12] позволила значительно увеличить вероятность трансплантации почки сенсibilизированному кандидату (главным образом это касается кандидатов с PRA 98–100%) [13]. При этом, как показало недавнее исследование результатов внедрения новой системы распределения органов в США [14], не смотря на больший риск отторжения и потенциально более длительную консервацию, обусловленную необходимостью транспортировки, реципиенты трупных почек с расчетным PRA 98–100% имеют сравнимые результаты (частота отсроченной функ-

ции, выживаемость трансплантатов и пациентов, частота инфекционных осложнений) с реципиентами со значением PRA ≤ 98%.

Значение PRA позволяет косвенно судить о сроке ожидания трансплантации. При больших значениях (по оценкам разных авторов, более 50–80% [15, 16, 17, 18]) этот срок может значительно возрастать. При этом длительное нахождение в листе ожидания значительно увеличивает риск смерти пациента и ухудшает результаты трансплантации почки [18, 19]. По нашим данным (пока не опубликованным), после 5 лет ожидания трансплантации пациенты имеют почти одинаковую вероятность трансплантации, смерти в листе ожидания или выбытия из листа ожидания в связи с ухудшением коморбидного фона.

Десенсибилизация кандидата способствует уменьшению срока ожидания трансплантата [20, 21]. Однако, несмотря на то что это не было предметом

нашего анализа, мы отметили, что эффект от десенсибилизации может быть нестойким: у 4 пациентов из 11 после непродолжительного снижения значения PRA вновь возросли практически до исходных.

Надо отметить, что несмотря на большую актуальность проблемы трансплантации почек у высоко сенсибилизированных пациентов, работы, посвященные анализу таких факторов риска, как исторический пик PRA, значение этого показателя на момент АТП и Δ PRA, достаточно редки.

В одном исследовании авторы пришли к закономерному выводу, что и высокие значения текущего значения PRA и исторического пика ассоциированы с ухудшением выживаемости ПАТ [22]. В более позднем исследовании авторы также пришли к выводу, что значение PRA на момент АТП может приводить к недооценке риска, тогда как пиковое значение более объективно представляет уровень сенсибилизации кандидата на АТП [17]. Нельзя обойти вниманием еще одно исследование [23]. Авторы пришли к выводу, что при многофакторном анализе значимым фактором риска утраты трансплантата является значение PRA на момент трансплантации, но не пиковое значение и Δ PRA. Причем наилучшая выживаемость (100% в течение 5 лет!) была у больных с PRA на момент АТП менее 26% и Δ PRA < 37%, то есть в случае если было достигнуто снижение PRA к моменту АТП (все больные при включении в исследование имели PRA более 50%) **на фоне умеренных пиковых значений** (при Δ PRA более 37% выживаемость уже была значительно хуже). В целом мы также считаем, что большие значения Δ PRA ассоциированы с худшей выживаемостью трансплантата. Однако в нашем исследовании большие значения PRA на момент АТП были ассоциированы только с риском гуморального отторжения, но не утраты трансплантата, в то время как пиковое значение оставалось значимым фактором риска утраты ПАТ при многофакторном анализе. Небольшие значения PRA на момент АТП, безусловно, позволяют предполагать благополучный долгосрочный результат трансплантации. Однако в этом случае не учитывается иммунологическая память, и на фоне большого значения Δ PRA (выраженное снижение по сравнению с пиковым значением) актуальное значение PRA может быть предвзятой оценкой риска. Известно, что у взрослого человека репертуар В-клеток памяти значительно шире, чем репертуар плазматических клеток. Поэтому у кандидата на трансплантацию могут присутствовать донор-специфичные В-клетки памяти без детектируемых донор-специфических антител в крови [24].

Наиболее важным выводом мы считаем не абсолютное значение риска (HR) или статистическую значимость эффекта, а сам факт изменения риска утраты трансплантата при введении в модель Δ PRA.

Десенсибилизация и снижение значения PRA на момент АТП – эффективный прием, позволяющий значительно увеличить вероятность найти подходящий орган (особенно в нашей стране, где сенсибилизированные кандидаты, как правило, не имеют приоритета). Однако поскольку иммунологическая память игнорируется, вероятно, следует более тщательно контролировать появление донор-специфических антител в крови, особенно если известно, что в результате десенсибилизации произошло снижение PRA. Также в этом случае следует рассмотреть вопрос о дополнении прямой цитотоксической пробы более чувствительными методами или использовать для ее проведения сыворотку на момент максимального значения PRA.

Также надо учитывать, что показатель PRA зависит от множества факторов. Значение PRA одной и той же сыворотки в зависимости от метода анализа может колебаться в широких пределах [6]. Большое значение имеют и особенности подготовки образцов, и используемая методика анализа, а также популяция, по которой рассчитывается значение PRA. Чтобы снизить негативное воздействие последнего фактора, мы пересчитали PRA с учетом популяционной частоты антигенов населения Московского региона. В рутинной практике индекс PRA, как правило, определяется автоматически программным обеспечением, прилагаемым к коммерчески доступным наборам реагентов иммуноферментного анализа или для платформы Lumiplex. Тем не менее наиболее оптимальным с практической точки зрения является способ «локализации» значения PRA на основе базы доноров (полученной при ретроспективном анализе в случае группной трансплантации) соответствующего региона.

Мультиплексная технология скрининга и идентификации антител получила широкое распространение, однако и она не лишена существенных недостатков. Среди них можно отметить искажение результатов из-за различий в плотности антигена на микросферах, конформационных изменений фиксированных антигенов; вмешательства внешних факторов (использование препаратов внутривенного иммуноглобулина или АТГ); возможного влияния не-HLA-антител (которые могут неспецифически связываться с микросферами); интерференции, препятствующей связыванию интересующего антитела. Кроме этого, на микросферах, представляющих разные антигены, могут присутствовать общие эпитопы. Это может приводить к тому, что MFI клинически релевантных эпитопов может быть ошибочно низкой (конкурентное связывание). Помимо этого, необходимо отметить вариабельность результатов анализа в зависимости от партии даже при использовании реактивов одного производителя [20, 25]. Возможно, поэтому нижний порог клинически значимого зна-

чения MFI, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах – от 500 до 5000 [26–29].

В нашем исследовании порог клинически значимой MFI (более 1000 единиц) был выбран эмпирически на основе данных имеющихся публикаций [29–31]. Если бы в качестве порогового значения мы приняли, например, 3000 единиц [28], это могло бы повлиять на результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подборе пар донор–реципиент необходимо учитывать спектр антител в точке пикового (наивысшего) значения PRA. Уменьшение этого показателя может скрывать антитела, которые имеют направленность на донорские антигены или на определенные эпитопы.

Работы были выполнены с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МД-2253.2018.7. Результаты были доложены на 55-м конгрессе Европейского общества диализа и трансплантации (ERA-EDTA). Доклад получил награду как один из лучших, сделанных молодыми учеными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (14): 735–739. DOI: 10.1056/NEJM196904032801401.
2. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (12): 2061–2071. DOI: 10.1681/ASN.2012070664.
3. Bouqueneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana JP et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018; 15 (5): e1002572. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002572.
4. Kransdorf EP, Pando MJ, Gragert L, Kaplan B. HLA Population Genetics in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (9): 1971–1976. DOI: 10.1097/TP.0000000000001830.
5. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (1): 19–47. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc.
6. Huber L, Lachmann N, Dürr M, Matz M, Liefeldt L, Neumayer HH et al. Identification and therapeutic management of highly sensitized patients undergoing renal transplantation. *Drugs.* 2012; 72 (10): 1335–1354. DOI: 10.2165/11631110-000000000-00000.
7. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (1): 26–29. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x.
8. Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, Claas FHJ. Kidney allocation based on proven acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients. *Kidney Int.* 2018; 93 (2): 491–500. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.018.
9. The Allele Frequency Net Database [Internet]. Lebedeva L, Chumak A, Pukhlikova T. Russia Moscow pop 2. 2015. Available from: <http://www.allelefrequencies.net>.
10. Eurotransplant Statistics Report Library [Internet]. Active kidney-only waiting list (at year end) in All ET, by year, by characteristic. 2017. Available from: <http://statistics.eurotransplant.org/>.
11. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* 2018; 18 Suppl 1: 18–113. DOI: 10.1111/ajt.14557.
12. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J. Transplant.* 2015; 5 (2): 38–43. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.38.
13. Hahn AB, Mackey M, Constantino D, Ata A, Chandoli-N, Lopez-Soler R et al. The new kidney allocation system does not equally advantage all very high cPRA candidates – A single center analysis. *Hum. Immunol.* 2017; 78 (1): 37–40. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.10.010.
14. Parajuli S, Redfield RR, Astor BC, Djamali A, Kaufman DB, Mandelbrot DA. Outcomes in the highest panel reactive antibody recipients of deceased donor kidneys under the new kidney allocation system. *Clin. Transplant.* 2017; 31 (3). DOI: 10.1111/ctr.12895.
15. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum. Immunol.* 2017; 78 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.08.007.
16. Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Beyond «Median Waiting Time»: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation.* 2016; 100 (7): 1564–1570. DOI: 10.1097/TP.0000000000001185.
17. Huber L, Lachmann N, Niemann M, Naik M, Liefeldt L, Glander P et al. Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2015; 28 (6): 710–719. DOI: 10.1111/tri.12533.
18. Sapir-Pichhadze R, Tinkam KJ, Laupacis A, Logan AG, Beyene J, Kim SJ. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (2): 570–578. DOI: 10.1681/ASN.2014090894.
19. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. DOI: 10.1093/ndt/gfy039.

20. Keith DS, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11 (4): 684–693. DOI: 10.2215/CJN.05930615.
21. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (5): e2635. DOI: 10.1097/MD.0000000000002635.
22. Premasathian N, Panorchan K, Vongwiwatana A, Pornpong C, Agadmeck S, Vejbaesya S. The effect of peak and current serum panel-reactive antibody on graft survival. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (7): 2200–2201. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.073.
23. Singh D, Kiberd BA, West KA, Kamal K, Balbontin F, Belitsky P et al. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (7): 2395–2397.
24. Chong AS, Ansari MJ. Heterogeneity of memory B cells. *Am. J. Transplant.* 2018; 18 (4): 779–784. DOI: 10.1111/ajt.14669.
25. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (7): 1489–1502. DOI: 10.1681/ASN.2014080837.
26. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flowbeads. *Transplantation*. 2009; 87 (11): 1681–1688. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e034.
27. Salvadé I, Aubert V, Venetz JP, Golshayan D, Saouli AC, Matter M et al. Clinically-relevant threshold of preformed donor-specific anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Hum. Immunol.* 2016; 77 (6): 483–489. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.04.010.
28. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transpl. Immunol.* 2015; 32 (2): 66–71. DOI: 10.1016/j.trim.2015.01.002.
29. Visentin J, Guidicelli G, Nong T, Moreau JF, Merville P, Couzi L et al. Evaluation of the iBeads assay as a tool for identifying class I HLA antibodies. *Hum. Immunol.* 2015; 76 (9): 651–656. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.09.012.
30. Otten HG, Verhaar MC, Borst HP, van Eck M, van Ginckel WG, Hené RJ et al. The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 173 (3): 536–543. DOI: 10.1111/cei.12127.
31. Baranwal AK, Bhat DK, Goswami S, Agarwal SK, Kaur G, Kaur J et al. Comparative analysis of Luminex-based donor-specific antibody mean fluorescence intensity values with complement-dependent cytotoxicity & flow crossmatch results in live donor renal transplantation. *Indian J. Med. Res.* 2017; 145 (2): 222–228. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_222_16.

Статья поступила в редакцию 9.06.2018 г.
The article was submitted to the journal on 9.06.2018